Aus der Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt
Stuttgart
Direktor: Professor Dr. H. Reichenmiller

Serumbilirubinkontrollen bei Neugeborenen mit A/O- und B/O-Konstellation zwischen Mutter und Kind

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HANSJÖRG KÖBERLE
aus Stuttgart

1962

7115

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0057

Aus der Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt
Stuttgart
Direktor: Professor Dr. H. Reichenmiller

Serumbilirubinkontrollen bei Neugeborenen mit A/O- und B/O-Konstellation zwischen Mutter und Kind

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HANSJÖRG KÖBERLE
aus Stuttgart

1962

Dekan: Professor Dr. E. Tonutti

Referent: Professor Dr. H. Reichenmiller

Korreferent: Professor Dr. V. Probst

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Inhalt

	Seite
A. Einleitung	1
1. Fragestellung	1
2. ABO-Konstellation: Häufigkeit, Zahl der Erkrankungen	1
3. Ausgangsbilirubinwerte im Nabelschnurserum	2
4. Bilirubinkontrollen während der ersten Lebenstage	4
B. Eigene Untersuchungen	5
1. Eigene statistische Erhebungen	5
2. Serumbilirubinkontrollen	6
Methode	6
Technik	7
Kolorimetrie	8
3. Ergebnisse	9
C. Diskussion	21
Zusammenfassung	24
Literaturnachweis	25

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

A. Einleitung

1. Fragestellung

In den letzten Jahren hat die ABO- Inkompatibilität eine zunehmende Erforschung und eine recht unterschiedliche Bewertung erfahren. Da es eine absolut zuverlässige Methode, die ähnlich wie bei der Rh- Erythroblastose, sofort nach der Geburt des Kindes die Feststellung einer Schädigung erlaubt, bisher nicht gibt, ist man fast ausschließlich auf die klinische Beobachtung des Kindes in den ersten Lebenstagen angewiesen. Von vielen Kinderklinikern wird dabei die Höhe des Bilirubinspiegels im Serum allein als Indikation zur Austauschtransfusion gewertet. Dem steht jedoch die klinische Beobachtung gegenüber, daß bei der relativen Häufigkeit der A/O- und B/O-Konstellation, in den vergangenen Jahren nicht so viele cerebral geschädigte Kinder beobachtet wurden, wie heute Austauschtransfusionen durchgeführt werden.

Daraus ergab sich die Fragestellung für die hier vorliegende Arbeit, ob bei den A/O - bzw. B/O-Konstellationen in der Regel die Bilirubinspiegel verändert sind gegenüber denen von Kindern aus homospezifischen Graviditäten und ob, beim Auftreten relativ hoher Bilirubinspiegel, ein langsamer Anstieg vorliegt.

2. ABO-Konstellation: Häufigkeit, Zahl der Erkrankungen

Es interessiert zunächst an Hand der vorhandenen Literatur die Häufigkeit des Auftretens von ABO-Konstellationen. Sie wird von den meisten Autoren übereinstimmend mit etwa 20 % angegeben. L e i k i n , R h e i n g o l d und S i t e s : 20,4 %; A l l e n , D i a m o n d : 20 %; M e l l o n e u.a.: 20-25 %; H u m m e l und G r o h m a n n : 20 % , rechnerisch 22,4 %.

Bei den Angaben über die Zahl der an einer ABO-Erythro-

blastose erkrankten Kinder, differieren jedoch die Werte erheblich. So fanden V a l e n t i n e bei 1000 untersuchten Kindern einen Prozentsatz von 1,4 % aller Neugeborenen an ABO bedingtem Morbus hämolyticus neonatorum erkrankt; L e i k i n u.a.: bei 1125 Kindern 1,15 %; A l l e n und D i a m o n d : 1,0 %; T u r m a n u.a.: bei 2672 Kindern 0,86 %; H s i a und G e l l i s : bei 1550 Kindern 0,7 %; H u m m e l und G r o h m a n n : 0,6 %; K i s s m e y e r - N i e l s e n u.a.: bei 10 000 Kindern 0,6 %; A d e l m a n n , B e l l u.a.: bei 14 908 Kindern 0,3 %; C o p e l a n d u.a.: bei 8914 Kindern 0,29 %; S a b i n und L ö w e n s t e i n : bei 12 621 Kindern sogar nur 0,1 %.

Diese unterschiedlichen Angaben sind wohl dadurch bedingt, daß bei einigen Autoren die leichte, jedoch häufigste Form des ABO bedingten Morbus hämolyticus neonatorum, der sogenannte Ikterus praecox, keine statistische Berücksichtigung fand, während andere Autoren, wie K i s s - m e y e r - N i e l s e n u.a. nur diese Form der Erkrankung verwerteten und ausgeprägte ABO-Erythroblastosefälle nicht statistisch einbezogen. Außerdem dürften die unterschiedlichen Blutgruppenverteilungen im statistischen Material eine große Rolle spielen.

Bei allen an einer ABO-Erythroblastose erkrankten Kindern trat, wenn diese Kinder unbehandelt blieben, nur bei 10 % ein Kernikterus auf. Dies wird von A l l e n und D i a m o n d (10 %), H u b i n o t , C e r f und C a l i n g a e r t (10 %), sowie G a s s e r (10-15 %) übereinstimmend angegeben.

3. Ausgangsbilirubinwerte im Nabelschnurserum

Ebenso unterschiedlich sind die Angaben darüber, ob eine signifikante Differenz in der Höhe des Bilirubinspiegels im Nabelschnurserum bei Neugeborenen aus homospezifischen und solchen aus heterospezifischen Schwangerschaften besteht.

Johnstone erhielt bei der Bewertung von 1459 Fällen einen durchschnittlichen Nabelschnurserumbilirubinwert von 1,27 mg %. Bei 1353 Müttern und ihren Kindern, deren Blutgruppen bestimmt wurden, fand sich bei ABO-heterospezifischen Graviditäten ein signifikant höherer Serumbilirubinspiegel von 1,36 mg %, gegenüber 1,24 mg % bei homospezifischen Graviditäten. Fälle von ausgeprägter A/O- bzw. B/O-Erythroblastose wurden dabei nicht berücksichtigt. Unter Heterospezifität verstand Johnstone alle im ABO-System möglichen Blutgruppeninkongruenzen.

Mosler fand ebenso wie Johnstone eine signifikante Differenz bei der Gegenüberstellung der Werte von Kindern aus homospezifischen Graviditäten mit denjenigen von Kindern aus A/O bzw. B/O heterospezifischen Graviditäten. Hubinot, Cerf und Calingaert, sowie Hubinot, Bricoult und Ghysdael berichten ebenfalls von einer Erhöhung des Serumbilirubins bei heterospezifischen Graviditäten.

Rosenfield konnte einen signifikant höheren Bilirubinwert nur bei Neugeborenen mit positivem Antiglobulintest (Race - Coombs - Test) aus inkompatiblen Schwangerschaften (3,08 mg %) gegenüber Neugeborenen mit negativem Antiglobulintest aus kompatiblen Schwangerschaften (1,81 mg %) nachweisen.

Kein signifikanter Unterschied bestand jedoch zwischen den Werten der letztgenannten Gruppe und der Gruppe der Kinder aus inkompatiblen Graviditäten mit negativem Antiglobulintest (1,86 mg %). Auch von Rosenfield wurden ausgeprägte Erythroblastosefälle nicht berücksichtigt.

Hsia, Allen, Diamond und Gellis fanden bei ihren Untersuchungen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den Nabelschnurbilirubinwerten bei heterospezifischen (2,0 mg %) und homospezifischen (2,2 mg %) Schwangerschaften.

Zu gleichen Aussagen gelangen auch Mosler, sowie Czermak und Wolf. Bei Zuelzer und Kaplan (zitiert aus Mosler) betrug der durchschnittliche Serumbilirubinwert der O/O-Konstellationen

1,15 mg %, derjenige der A/O- und B/O-Konstellationen 1,20 und 1,29 mg %. Auch diese Werte differierten nicht signifikant.

4. Bilirubinkontrollen während der ersten Lebenstage

Bei Untersuchungen der Bilirubinwerte Neugeborener über mehrere Tage hin fanden H s i a , A l l e n , D i a m o n d und G e l l i s folgendes:

Gesunde, reife Neugeborene und reife Neugeborene aus heterospezifischen Graviditäten zeigten niedere Ausgangswerte (2,2 bzw. 2,0 mg %), nach 24 Stunden Werte von 7,1 bzw. 6,5 mg % und danach einen raschen Abfall. Erythroblastosekinder hatten Ausgangswerte von 5,7 mg % mit einem Bilirubinwert von 16,7 mg % schon nach 24 Stunden. Danach erfolgte entweder ein langsamer Abfall oder ein weiterer Anstieg der Werte. Frühgeborene zeigten niedere Ausgangswerte mit einer Bilirubinerhöhung von 10 mg % und mehr, jedoch erst am 3. und 4. Tag. Der Anstieg des Serumbilirubins beim Neugeborenen erfolgte bis zum Ende des 2. Tages, eine ABO-Konstellation war ohne Einfluß darauf.

Diese Werte werden auch von anderen Autoren bestätigt. L e i k i n , R h e i n g o l d und S i t e s kamen zu folgenden Ergebnissen bei Kindern aus kompatiblen Graviditäten:

Bilirubinwert am 1. Lebenstag	1,93 mg %
Bilirubinwert am 2. Lebenstag	5,23 mg %
Bilirubinwert am 3. Lebenstag	6,13 mg %.

P i e r c e und R i g o r erhielten Nabelschnurbilirubinwerte bei Neugeborenen am 1. Lebenstag von 1,4 - 3,2 mg %, die auf 3,1 - 12,4 mg % in den ersten Lebenstagen anstiegen.

B. Eigene Untersuchungen

1. Eigene statistische Erhebungen

Aufgrund eigener Erhebungen über die Häufigkeit der A/O- und B/O-Konstellationen erhielten wir folgende Ergebnisse aus einer Gesamtzahl von 1434 Geburten im Zeitraum vom 1. Oktober 1959 bis 31. Mai 1960.
Von den 1434 Müttern hatten 564 (39,32 %) die Blutgruppe O.
Die Blutgruppen der Kinder verteilten sich wie folgt:

Konstellation O/O : 348
O/A : 175) 216 (15,06 %)
O/B : 41)

Bei A/O lag in 19 Fällen gleichzeitig eine Rh-Konstellation vor, bei B/O in 7 Fällen.
Die Zahl der ikterischen Kinder betrug 79 (36,57 % der ABO-Konstellationen; 5,5 % des gesamten Untersuchungsmaterials). Davon hatten 67 (31,01 %) einen leichten Ikterus und blieben ohne Behandlung; 9 (4,16 %) hatten einen mittelschweren Ikterus (Bilirubinwert unter 18 mg %) und wurden teils medikamentös (7) teils durch Austauschtransfusion (2) behandelt, wobei klinisch eine Erkrankung nur aus der Bilirubinerhöhung geschlossen werden konnte, da alle anderen Untersuchungsmöglichkeiten negativ verliefen. Nur 3 (1,39 %) der Kinder hatten Serumbilirubinwerte über 18 mg % und mußten durch Austauschtransfusionen behandelt werden. Bei sämtlichen Fällen wurden andere Ursachen für eine Bilirubinerhöhung sorgfältig ausgeschlossen. Insgesamt wurden also 5 Kinder ausgetauscht. Der Race-Coombs-Test war bei diesen nur in zwei Fällen positiv.

2. Serumbilirubinkontrollen

Methode:

Es wurden vom 27.9.1960 bis 30.10.1960 alle A und B Kinder von O Müttern erfaßt. (Eine A Untergruppenunterteilung wurde nicht vorgenommen, da eine Sensibilisierung gegen A_2 sehr selten ist.) Als Kontrollgruppe dienten gleichzeitig auch O Kinder von O Müttern. Die Auswahl gerade dieser Konstellation erfolgte deshalb, weil bei Inkombatibilitäten im klassischen Blutgruppensystem die Mütter fast immer die Blutgruppe O besitzen. Dies läßt zwar keinen Vergleich mit den bei Rh-Inkompatibilitäten gemachten Erfahrungen zu, ist aber für die vorliegende Arbeit ausreichend, da nur das Verhalten der Bilirubinspiegel bei A/O bzw. B/O Konstellation gegenüber dem homospezifischer Konstellationen geprüft werden soll. Auf den weit mehr interessierenden Vergleich der Bilirubinwerte Rh - erkrankter und ABO - erkrankter Kinder mußte, wegen der minimalen Anzahl der Erkrankungsfälle in dem zur Verfügung stehenden Untersuchungsmaterial, leider verzichtet werden.
Da klinisch keines der untersuchten Kinder eine sichere Obergruppenunverträglichkeit aufwies, konnte auf eine weitere Einteilung in A/O bzw. B/O erkrankte und gesunde Kinder verzichtet werden. Es wurden nur reife Kinder, keine Frühgeburten untersucht, insgesamt 59 Kinder.

Bei diesen Kindern wurde sofort nach der Geburt aus einer Lanzettstichwunde an der Ferse Kapillarblut entnommen.

1. zur Obergruppenbestimmung
2. zur Rh-Bestimmung
3. zur Serumbilirubinbestimmung (Gesamtbilirubin).

Die Serumbilirubinbestimmungen wurden jeweils am 3., 5., 7. und 9. Lebenstag wiederholt.

Technik:

Die Gewinnung des Serums zur Bilirubinbestimmung erfolgte nach der von V o g t und S t e h r (Med.Mschr.10,154/1956) beschriebenen Methode, mit Hilfe von U-förmig gebogenen Glasröhrchen. Die angegebene Schenkellänge von 7 cm wurde auf 9 - 10 cm erhöht, die lichte Weite von 1,5 auf ca. 2 mm, um ein größeres Volumen zu erreichen. Eine dadurch wesentlich schwierigere Technik der Blutentnahme mußte in Kauf genommen werden. Um eine ausreichende Blutung zu erhalten, wurde deshalb auch zur Wundsetzung statt eines Schneppers eine Lanzette verwendet, die etwa 2-3 mm tief in die Ferse des Kindes eingestochen wurde. Die Stichwunden heilten sehr rasch und ohne Komplikationen. Die Blutentnahme mit dieser Glaskapillare erfolgt nach Möglichkeit ohne Pressen. Eine leichte venöse Stauung des Beines und leichtes Ausdrücken des Blutes in Richtung auf die Ferse hin fördert die Blutung, die ausreichend sein muß, um das Röhrchen rasch zu füllen, da sonst die Gerinnung des Blutes eine vollständige Füllung fast unmöglich macht. (Nachträgliches Ansaugen führt zu einer Hämolyse.) Eine Öffnung des Röhrchens wird dabei schräg nach unten an die Wunde gehalten, wobei das Blut durch Kapillarität angesaugt wird. Je weiter die Füllung desto flacher muß das Röhrchen gehalten werden. Nach erfolgter Gerinnung wird das vollständig gefüllte Röhrchen etwa 10 min. lang bei 3000 U/min. zentrifugiert und danach beide Schenkel an der Trennungslinie zwischen Serum und Koagulum mit einer Ampullenfeile abgetrennt. Vor der Zentrifugierung empfiehlt es sich, die angetrockneten Ränder der Blutoberfläche mit einer feinen Nadel von der Wand vorsichtig etwas abzulösen, da sonst sehr leicht ein Koagulumrest oder ein Fibringerüst im Serum zurückbleibt, wodurch es zu einer Hämolyse kommt. Die Spitze einer 0,2 ccm Pipette wird an die Schnittfläche gehalten und durch Senken des Pipettenendes das Serum zum Einfließen gebracht. Für jede Bilirubinbestimmung werden ca. 2 gutgefüllte Röhrchen benötigt.

Kolorimetrie:

Zur Verfügung stand ein Zeissphotomieter für visuelle Ablesung mit einer Mikroküvetteneinrichtung.+)

Die Bestimmung des Serumbilirubins erfolgte nach J e n d r a s s i k und C l e g h o r n , wobei Serum und Reagenzien im Verhältnis 1/10 reduziert wurden. Es waren dabei also 2 x 0,1 ccm Serum erforderlich. Vergleichsmessungen mit der Makromethode ergaben keine oder nur ganz minimale Abweichungen, die allein in der subjektiven Ablesung begründet sind. Tabelle I zeigt die 10 Vergleichsmessungen mit den größten Differenzen.
Da die Mikroküvetten ein Volumen von 0,6 ccm, bis zur Füllungsmarke gerechnet, besitzen, die Gesamtreagenzmenge jedoch nur 0,5 ccm beträgt, empfiehlt es sich, die Mikroküvetten durch Unterlegen eines dünnen Fließpapierstreifens etwa 1 mm anzuheben, um volle Lichtdurchgängigkeit zu erhalten.

+) Die für die Messungen benötigte Mikroküvetteneinrichtung wurde uns freundlicherweise von der Firma Carl Zeiss, Oberkochen, (Büro Stuttgart) zur Verfügung gestellt.

Normale Methode		Mikro-Methode	Verdünnungsmethode	
H-Küvetten 1 ccm Serum normale Reagenzien-menge	Mikro-küvetten, 1 ccm Serum, normale Reagenzien-menge.	Mikro-küvetten, 0,1 ccm Serum, Reagenzien-menge 1 : 10 reduziert.	Mikro-küvetten, 0,1 ccm Serum, 0,9 ccm Aq.dest., normale Reagenzien-menge.	H-Küvetten 0,1 ccm Serum 0,9 ccm Aq.dest., normale Reagenzien-menge.
1,25	1,5	1,9	1,57	-
2,5	2,43	2,43	2,6	2,6
2,36	2,4	2,36	3,67	3,2
2,78	3,0	2,6	2,7	2,6
5,66	5,24	5,18	5,0	5,76
6,2	6,65	5,35	5,24	5,76
0,6	0,63	0,734	0,68	1,05
2,83	3,0	3,04	3,67	2,1
2,99	3,2	3,1	1,5	3,55
1,36	1,66	1,89	1,83	2,1

Tabelle I : Vergleichsmessungen verschiedener kolorimetrischer Bilirubinbestimmungsmethoden. (Zahlenamgaben in mg %)

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 59 Kinder untersucht. Dabei ergab sich folgende Verteilung der Blutgruppenkonstellationen:

Untersuchungsgruppe:
O/A- 23 Kinder, davon gleichzeitig 6 Kinder mit rh/RH Konst.
O/B- 3 Kinder, davon gleichzeitig 1 Kind mit rh/RH Konst.

Kontrollgruppe:

O/O- 33 Kinder, davon gleichzeitig 5 Kinder mit rh/RH Konst.

Der direkte Race-Coombs-Test, sowie der Hämolysetest waren in allen dafür in Frage kommenden Fällen negativ. Eine ausgeprägte Erythroblastose zeigte sich bei keinem der Kinder. Es wurden jedoch Werte bis 19 mg % gemessen.

Bei insgesamt 42 von 59 Kindern lag klinisch ein Ikterus vor. Es ergab sich folgende Aufgliederung:

Schweregrad des Ikterus:		schwach	mittel	stark
Blutgruppenkon-	O/A(B)	9	6	3
stellation:	O/O	16	8	0

Nicht immer deckte sich der klinisch beobachtete Ikterus mit den gemessenen Bilirubinwerten. Bei relativ hohen Bilirubinwerten konnte klinisch oft nur ein ganz leichter Ikterus festgestellt werden. Umgekehrt konnte bei Kindern mit niederem Bilirubinspiegel klinisch ein erheblicher Ikterus beobachtet werden. Weiterhin fiel auf, daß ein Ikterus oft erst dann klinisch in Erscheinung trat, wenn der gemessene Bilirubinspiegel wieder gesunken war. Der verhältnismäßig hohe Anteil ikterischer Kinder beruht darauf, daß auf jede gelbliche Hautverfärbung genau geachtet wurde.

Bei allen Kindern wurde sofort nach der Geburt die erste Bilirubinbestimmung aus Kapillarblut vorgenommen. Die gemessenen Werte liegen bei beiden Gruppen, sowohl bie den Kindern mit O/A (B)-Konstellation als auch bei der Kontrollgruppe mit O/O-Konstellation ziemlich gleichmäßig verteilt zwischen 1 und 6 mg %. (Nach Allen und Diamond sind Werte bis 8 mg % nicht gerade selten, ohne daß dabei je ein Ikterus vorhanden ist.) Vergleichsmessungen zeigten außerdem eine deutliche Differenz im Bilirubin-

wert zwischen Nabelschnurblut und Kapillarblut. Bilirubinwerte aus Kapillarblut waren durchweg erheblich höher als aus Nabelschnurblut. Wie die Tabelle II zeigt, ist zwischen den Ausgangsbilirubinwerten der Kinder mit O/A- bzw. O/B-Konstellation und denen mit O/O-Konstellation keinerlei Unterschied festzustellen. Vor allem sind die Ausgangswerte der ersten Gruppe nicht höher als die der Kontrollgruppe. Der mittlere Ausgangsbilirubinwert liegt für beide Gruppen bei 3,0 mg %. Der höchste Ausgangsbilirubinwert für die Konstellation O/A bzw. O/B beträgt 5,5 mg % (mit einem Maximum von 5,7 mg %), für die Kontrollgruppe O/O 4,2 mg %. Der niederste Ausgangswert beträgt bei beiden 1,3 mg %.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich die für die Praxis sehr wichtige Feststellung, daß aus der Höhe des Anfangswertes keinerlei prognostische Schlüsse auf den weiteren Bilirubinwertverlauf, insbesondere nicht auf den etwaigen Bilirubinhöchstwert gezogen werden können. Die Tabelle II zeigt, daß sowohl bei relativ niederen als auch bei relativ hohen Bilirubinausgangswerten niedrige u n d hohe Maximalwerte auftreten. Eine Gesetzmäßigkeit ist demnach nicht zu erkennen. Bei der sehr geringen Differenz der Ausgangswerte und unter Berücksichtigung der Streuung der Normalwerte wäre eine genaue Prognose ohnehin sehr schwierig.

Angaben über das Verhalten der Bilirubinausgangswerte bei an einer ABO-Erythroblastose erkrankten Kindern, können aus den vorliegenden Untersuchungen nicht gemacht werden. Nach H s i a , A l l e n , G e l l i s und D i a m o n d u.a., liegen zwar die Ausgangswerte bei diesen Kindern in vielen Fällen höher als bei Nichterkrankten, eine prognostische Auswertung dieser Bilirubinspiegel wird jedoch von ihnen in Frage gestellt, da viele Überschneidungen der Werte die Regel sind und außerdem die Streuung der Normalwerte berücksichtigt werden muß.

O/A (B)		O/O	
Ausgangswert	Maximalwert	Ausgangswert	Maximalwert
1,3	8,6	1,3	6,9
1,3	12,8	1,4	12,6
1,5	1,5	1,4	6,0
1,7	3,0	1,9	4,9
1,8	7,2	2,3	8,3
1,8	3,5	2,4	13,4
1,9	6,3	2,4	12,7
2,2	6,0	2,4	3,8
2,6	10,4	2,4	10,0
2,9	6,8	2,5	8,6
2,9	18,9	2,5	3,6
3,1	13,8	2,6	8,1
3,1	9,4	2,7	8,6
3,1	7,9	2,7	13,6
3,2	13,6	2,8	5,2
3,3	8,9	2,9	13,6
3,3	13,6	3,0	6,3
3,3	12,6	3,1	15,5
3,7	11,0	3,1	6,5
3,7	8,7	3,1	8,1
3,8	13,6	3,5	12,8
3,8	6,3	3,5	8,9
4,0	18,3	3,6	4,9
4,8	17,2	3,6	11,1
5,5	5,7	3,6	13,6
		3,8	4,8
		3,9	12,3
		3,9	3,9
		4,0	13,8
		4,2	12,6
		4,2	12,6
		4,2	12,3
		4,2	13,7

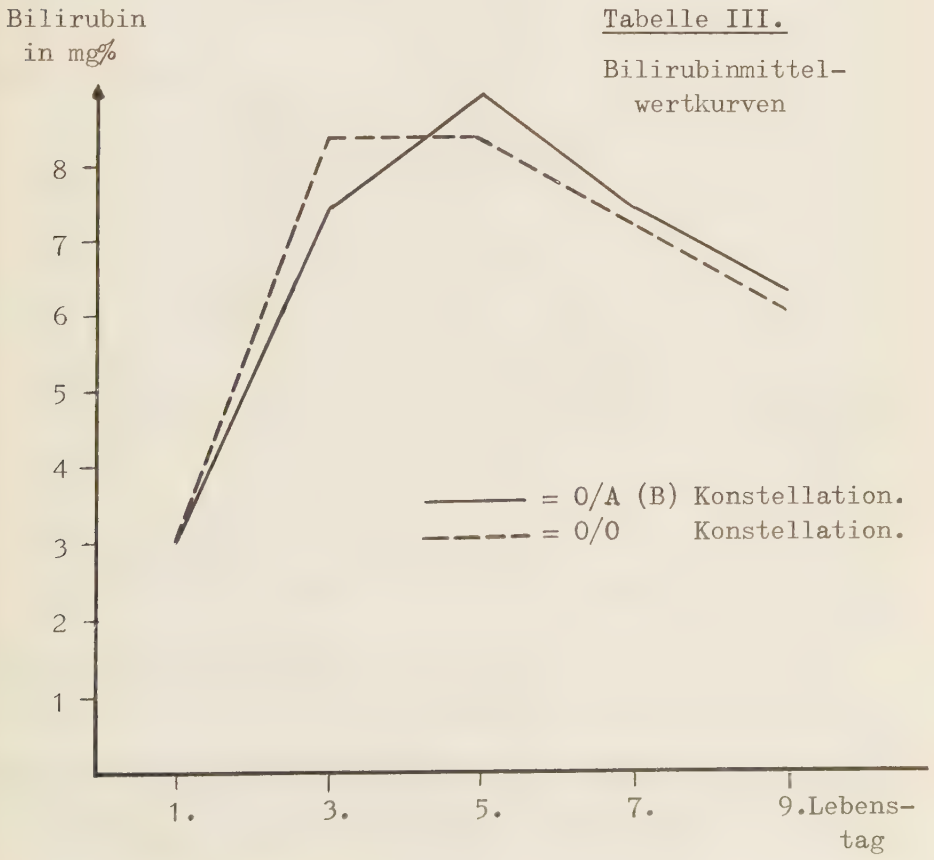
Tabelle II.

Bilirubinausgangswerte und ihre Höchstwerte

Auch bei der Gegenüberstellung der Kurven aus den Bilirubinmittelwerten beider Gruppen - (Tabelle III) - ergeben sich nur geringfügige Unterschiede. Der Anstieg des Bilirubinspiegels zwischen dem 1. und dem 3. Lebenstag ist bei beiden Gruppen annähernd gleich. Während der Maximalwert bei der Kontrollgruppe schon am 3. Tag erreicht ist, erreicht die Untersuchungsgruppe mit O/A (B)-Konstellation ihren Maximalwert erst am 5. Tag, wobei noch ein mäßiger Bilirubinanstieg zu verzeichnen ist. Das Maximum der Kontrollgruppe am 3. Tag ist niedriger als das der Untersuchungsgruppe am 5. Tag.

Tabelle III.

Bilirubinmittelwertkurven



Während vom 3. bis zum 5. Tag ein unveränderter Bilirubinspiegel zu beobachten ist, erfolgt das Absinken der Bilirubinwerte der Kontrollgruppe vom 5. Tag an fast linear bis zum 9. Tag. Die Werte sinken dabei von 8,3 mg % am 3. und 5. Tag auf 6,0 mg % am 9. Tag ab.

Die Kurve der Untersuchungsgruppe, die ihr Maximum erst am 5. Tag erreicht, zeigt ebenfalls ein fast lineares Absinken der Werte vom 5. mit 8,8 mg % auf den 9. Tag mit 6,2 mg %, so daß beide Gruppen am 9. Tag ein Absinken der Bilirubinwerte um fast genau denselben Prozentwert zeigen, trotzdem die Gruppe mit O/A (B)-Konstellation ihren zudem höher liegenden Maximalwert erst am 5. Tag erreichte. Bei der Konstellation O/A (B) beträgt dieser Wert 29,2 %, bei der Kontrollgruppe 27,9 %.

Um zu erfahren, ob die Verschiebung des Maximums bei der Untersuchungsgruppe auf den 5. Tag wirklich auf einer Häufung der Einzelmaxima an diesem Tag und somit auf einem langsameren Ansteigen des Bilirubinspiegels beruht, wurde eine Tabelle (IV) über die Verteilung der Einzelmaxima auf die jeweiligen Untersuchungstage angefertigt. Sie zeigt, daß bei beiden Gruppen am 1., 7. und 9. Lebenstag der prozentuale Anteil der Einzelmaxima an der Gesamtzahl der Maxima der jeweiligen Gruppe fast gleich ist. Auf den 3. Tag entfallen jedoch bei der Kontrollgruppe annähernd die Hälfte aller Einzelmaxima, während es bei der Untersuchungsgruppe nur 28 % sind. Am 5. Tag sind die Verhältnisse genau ungekehrt. Bei der I. Gruppe entfallen nur 33,3 % auf diesen Tag, während es bei der II. Gruppe 56 % aller Einzelmaxima sind. Es besteht demnach zwischen beiden Gruppen eine deutliche Differenz in der Verteilung ihrer Einzelmaxima.

Bei einer weiteren Aufteilung der Maxima beider Gruppen nach der Höhe der Bilirubinwerte ergibt sich jedoch folgende Verteilung (Tabelle V). Bei Bilirubinwerten unter 10 mg % erfolgt bei beiden Gruppen eine Häufung der Maxima am 3. Lebenstag. Bei Werten über 10 mg % ist diese eindeutig am 5. Tag zu finden, vor allem für die Gruppe mit

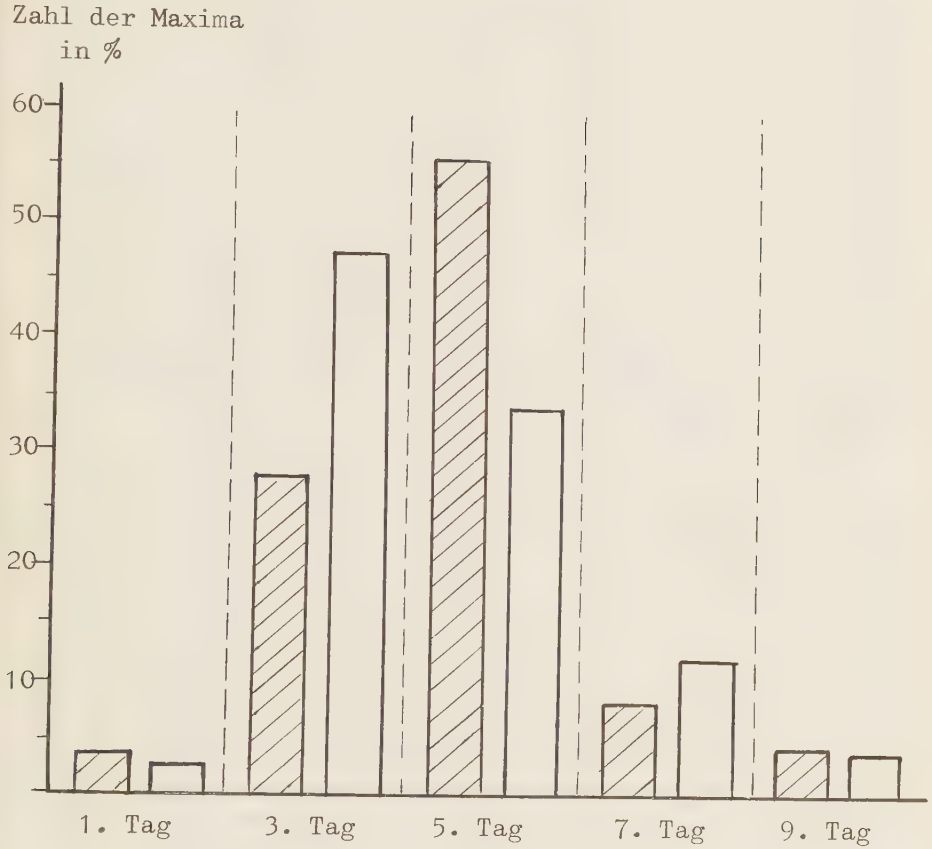


Tabelle IV.

Maximaverteilung auf die Untersuchungstage

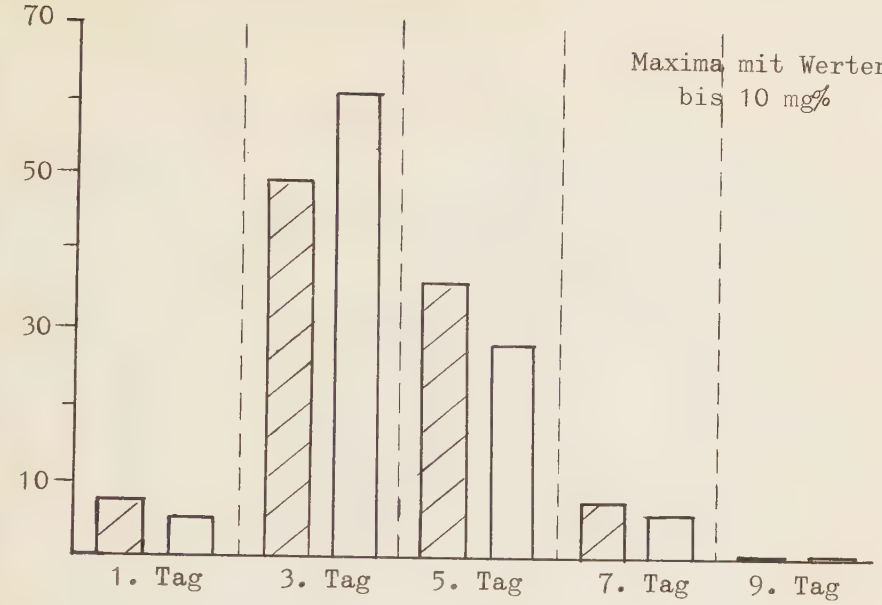
▨ = O/A (B) Konstellation
□ = O/O Konstellation

O/A (B)-Konstellation, die nur am 5. Tag Maxima aufweist. Die Verschiebung des Maximalwertes in der Kurve der Mittelwerte bei Konstellation O/A (B) auf den 5. Tag, gegen-

über der Kontrollgruppe mit ihrem Maximalwert am 3. Tag, müßte demnach auf einem etwas höheren Anteil der Untersuchungsgruppe an Werten über 10 mg % beruhen.
Daß dies nicht der Fall ist, zeigt die Tabelle VI, in der die prozentuale Verteilung der Maxima, bezogen auf die Höhe ihres Bilirubinwertes, aufgezeigt wird. Der Anteil an Bilirubinmaxima mit Werten unter 10 mg % ist bei den Kindern mit O/A (B)-Konstellation fast genau so hoch (56,0 %) wie bei den Kindern mit O/O-Konstellation (54,6 %). Dementsprechend ist auch der Anteil an Bilirubinmaxima mit Werten über 10 mg % bei beiden Gruppen gleich. Auffällig ist jedoch der etwas höhere Anteil der Untersuchungsgruppe mit O/A (B)-Konstellation an Bilirubinmaxima mit Werten über 15 mg %.

Wie schon aus der Tabelle III ersichtlich, scheint bei der Gruppe der Kinder mit O/A (B)-Konstellation eine raschere Senkung der Bilirubinwerte wie bei der Kontrollgruppe der Kinder mit O/O-Konstellation zu erfolgen. In Tabelle VII kommt dies noch deutlicher zum Ausdruck. Das Absinken der Bilirubinspiegel vom Maximalwert bis zum letzten gemessenen Wert am 9. Tag, wurde für Maximalwerte am 3. Tag und solche am 5. Tag gesondert dargestellt. Der mittlere Maximalwert jeder Gruppe wurde dabei mit 100 %, der Abfall des Bilirubinspiegels wiederum im Prozentwert des mittleren Maximalwertes angegeben. Dabei sinkt bei der Kontrollgruppe der Bilirubinspiegel von 100 % am 3. Tag auf 46,0 % am 9. Tag ab. Die Gruppe mit O/A (B)-Konstellation zeigt in der gleichen Zeit einen Abfall der Bilirubinwerte auf 27,3 % (Tabelle VIIa). In Tabelle VIIb, mit einem mittleren Maximalwert beider Gruppen am 5. Tag, ist diese Differenz im Bilirubinabfall am 9. Tag schon nicht mehr so deutlich. Die Kontrollgruppe zeigt ein Absinken der Werte auf 59,2 %, die Untersuchungsgruppe auf 52,6 %. Die Vergleichswerte aus Tabelle VIIa am 7. Tag sind mit 56,7 % für die Kontrollgruppe und 42,0 % für die Untersuchungsgruppe weit mehr unterschiedlich.

Da klinisch vor allem Bilirubinspiegel mit hohen Werten und deren Absinken von Interesse sind, wurde bei bei-



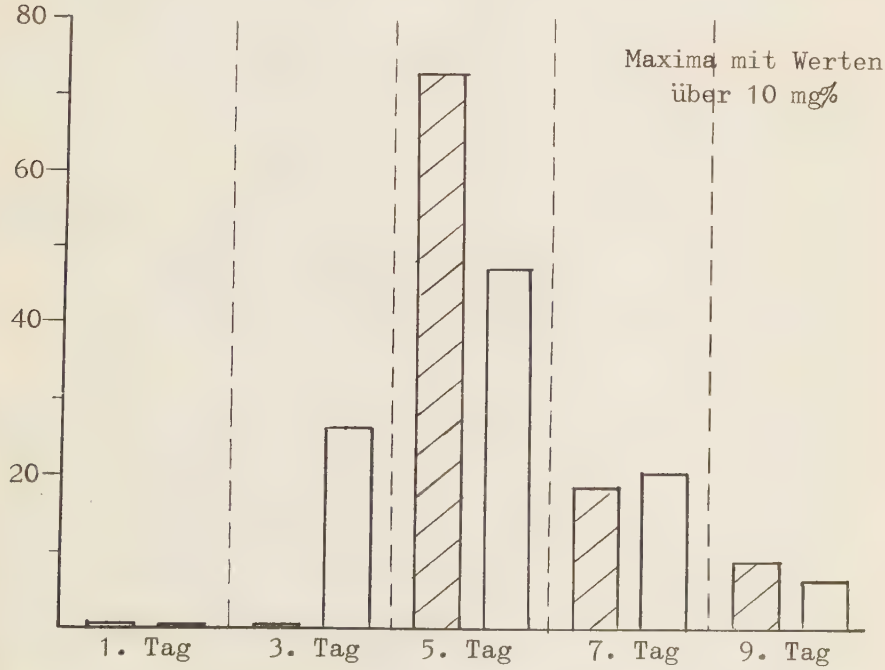
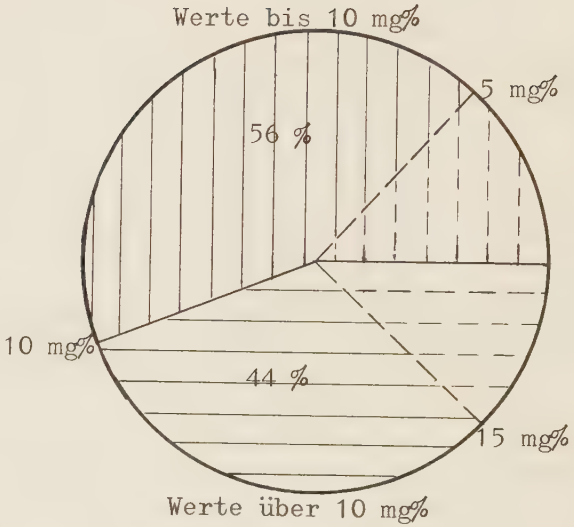


Tabelle V. Maximaverteilung. Maxima mit hohen und niederen Werten getrennt.

O/A (B)



O/O

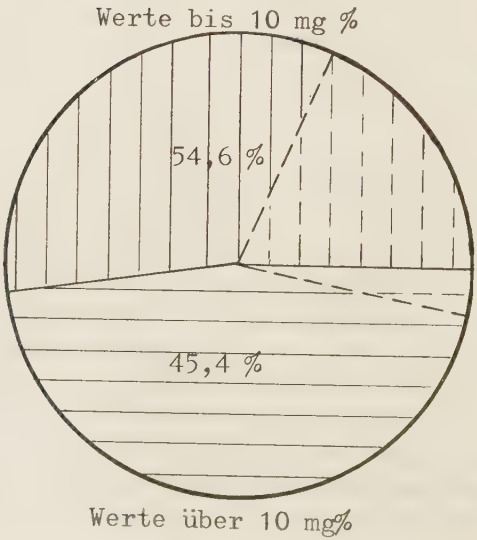


Tabelle VI.:
Maximaverteilung nach der Höhe ihrer Bilirubinwerte.

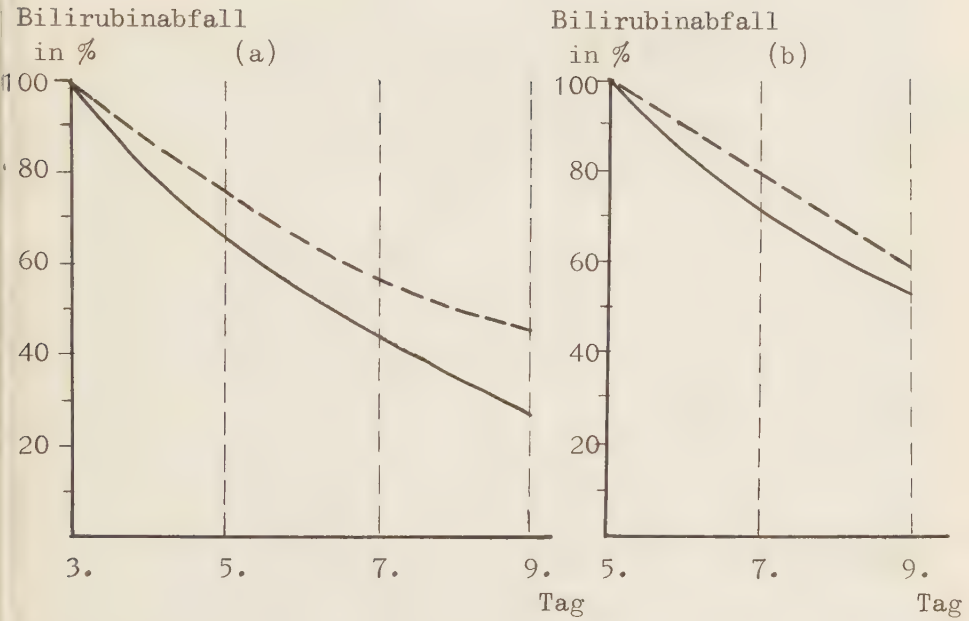


Tabelle VII: Bilirubinabfall.

a) der Maxima am 3. Tag.
b) der Maxima am 5. Tag
——— = 0/A (B) Konstellation
— — — = 0/0 Konstellation

den Gruppen der mittlere Bilirubinabfall aus allen Bilirubinkurven ermittelt, die Werte über 10 mg % aufwiesen und deren Maxima auf den 5. Tag entfielen, damit sie entsprechen vergleichbar waren (Tabelle VIII). Es ergab sich für beide Gruppen im gleichen Zeitraum derselbe Bilirubinabfall. Die Werte für die Gruppe mit 0/A (B)-Konstellation betrugen am 5. Tag 100 %, am 7. Tag 75,7 % und am 9. Tag 49,0 %. Die Kontrollgruppe hatte folgende Werte: am 5. Tag 100 %, am 7. Tag 76,0 % und am 9. Tag 48,6 %.

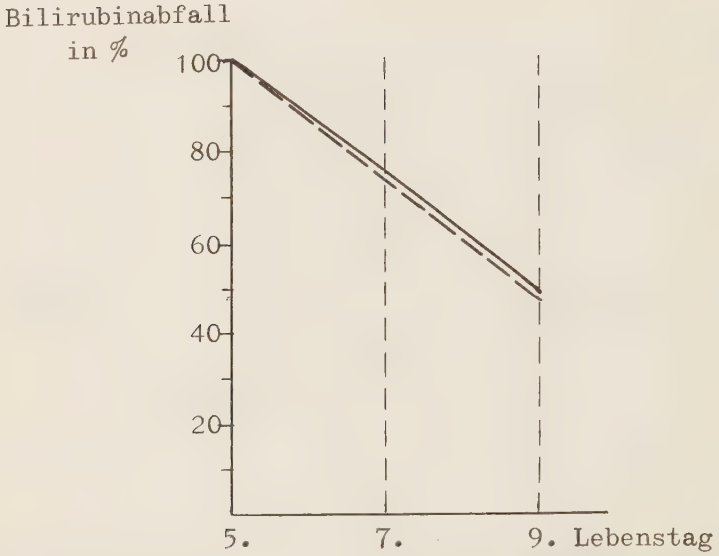


Tabelle VIII: Bilirubinabfall der Maxima am 5. Lebenstag mit Werten über 10 mg%.

C. Diskussion

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigt sich ein so vielgestaltiges Bild der einzelnen Bilirubinwertkurven, daß eine Gesetzmäßigkeit nirgends zum Ausdruck kommt. Auch in den Unterschieden zwischen den Bilirubinwertkurven sind irgendwelche Gesetzmäßigkeiten nicht zu erkennen.

Es interessiert zunächst die klinisch wichtigste Frage, ob aus der Höhe der Anfangsbilirubinwerte, unmittelbar p.p. gemessen, prognostische Schlüsse auf den weiteren Verlauf der Bilirubinwertkurven, insbesondere auf den möglichen Bilirubinhöchstwert, möglich sind. Eine derartige Prognosestellung wäre nur dann sinnvoll, wenn sich aus einem möglichst breiten Spektrum an Anfangsbilirubinwerten eine deutliche Differenz im Bezug auf die Maximalwerte ergeben würde, d.h. wenn niedere Anfangsbilirubinwerte auch niedere Maximalwerte und hohe Anfangsbilirubinwerte nur hohe Maximalwerte erwarten ließen.

Die ermittelten Anfangsbilirubinwerte schwanken zwischen 1,3 und 5,5 mg %, mit einer Betonung zwischen 2 und 4 mg % und einem Mittelwert von 3,0 mg % für beide Gruppen. Werte über 4 mg % sind selten. (Nach A l l e n und D i a m o n d sind bei Erythroblastosekindern Werte bis zu 8 mg % unmittelbar p.p. nicht gerade selten, ohne daß je ein Ikterus vorliegt.) Eine Differenz der Bilirubinausgangswerte beider Gruppen findet sich nicht. Aus den Untersuchungen ergibt sich, daß sowohl bei relativ niedrigen als auch relativ hohen Ausgangsbilirubinwerten niedrige u n d hohe Bilirubinhöchstwerte auftreten und zwar bei beiden Gruppen gleicherweise. Obwohl Ausgangswerte über 4 mg % in der Regel relativ hohe Bilirubinhöchstwerte erwarten lassen, und niedere Ausgangswerte häufiger auch relativ niedrige Bilirubinhöchstwerte zeigen, ist eine prognostische Beurteilung der Bilirubinausgangswerte im Einzelfall nicht möglich. Bei dem relativ schmalen Spektrum der Ausgangswerte wäre dies ohnehin sehr schwierig.

Weiter ist von Interesse, ob eine Differenz zwischen beiden Gruppen im Ansteigen der Bilirubinspiegel vorliegt. Es ergibt sich aus der Kurve der Bilirubinmittelwerte eine Verschiebung des Maximalwertes der Untersuchungsgruppe mit O/A (B)-Konstellation auf den 5. Tag, gegenüber der Kontrollgruppe mit O/O-Konstellation mit einem Bilirubinmaximum am 3. Tag. Diese Verschiebung würde also auf ein langsameres Ansteigen der Bilirubinwerte bei der Untersuchungsgruppe hindeuten. Durch eine weitere Untersuchung erscheint diese Feststellung gerechtfertigt. Die Gruppe mit O/A (B)-Konstellation zeigt eindeutig eine Häufung ihrer Einzelmaxima bevorzugt am 5. Tag, während dies bei der Kontrollgruppe mit O/O-Konstellation für den 3. Tag zutrifft.

Es ergibt sich jedoch weiterhin, daß bei b e i d e n Gruppen für Maxima mit Werten unter 10 mg % eine deutliche Häufung der Maxima am 3. Tag erfolgt, während Maxima mit Werten über 10 mg % vorwiegend am 5. Tag zu finden sind. Dies besagt aber, daß Bilirubinspiegel mit Werten über 10 mg % ihr Maximum vorwiegend nach dem 3. Tag erreichen und daß demnach die Häufung der Einzelmaxima der Untersuchungsgruppe mit O/A (B)-Konstellation am 5. Tag auf einem höheren Anteil dieser Gruppe an Werten über 10 mg % beruhen müßte. Diese Folgerung bestätigt sich jedoch nicht. Sowohl der Anteil an Maxima mit Werten unter 10 mg %, als auch der Anteil an Maxima mit Werten über 10 mg % sind bei beiden Gruppen gleich. Ein verzögerter Bilirubinanstieg der Gruppe mit O/A (B)-Konstellation gegenüber der Kontrollgruppe ist demnach zu verneinen.

Auch ein rascherer Abfall der Bilirubinwerte bei der Untersuchungsgruppe mit O/A (B)-Konstellation gegenüber der Kontrollgruppe mit O/O-Konstellation ist zu verneinen, trotzdem sich eine raschere Senkung aus ersten Untersuchungsergebnissen abzuzeichnen scheint, vor allem bei den auf den 3. Tag fallenden Maxima. Schon bei den auf den 5. Tag fallenden Maxima ist jedoch eine Differenz im Absinken der Bilirubinwerte beider Gruppen erheblich geringer. Bei den klinisch am meisten interessierenden Werten

über 10 mg % konnte schließlich keinerlei Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Wichtig erscheint auch die sich aus den Untersuchungen ergebende Tatsache, daß Bilirubinanstiege, vor allem höhere Werte, auch bei reifen Kindern noch nach dem 2. oder 3. Lebenstag erfolgen. Bei den Frühgeburten ist dies bekannt und meist die Regel. Vor allem H s i a , A l l e n , D i a m o n d und G e l l i s stellten jedoch in ihren Arbeiten fest, daß bei reifen, termingerecht geborenen Kindern der Anstieg des Bilirubinspiegels bis zum Ende des 2. Lebenstages beendet sei. Eine ABO-Konstellation beeinflusse diesen Bilirubinanstieg nicht. Diese letzte Feststellung wird durch die hier vorliegenden Untersuchungen bestätigt. Zum anderen wurden jedoch noch Bilirubinanstiege in 64,4 % aller untersuchten Fälle selbst nach dem 3. Lebenstag gefunden, in einigen Fällen bis zum 9. Lebenstag. Am häufigsten erfolgt ein Bilirubinanstieg nach dem 3. Tag bei Bilirubinspiegeln mit Werten über 10 mg %. Hierbei liegen mehrere Werte zwischen 15 und 19 mg % vor, Werte also, bei denen bereits an eine Austauschtransfusion gedacht werden müßte, die sicher auch in einigen Fällen durchgeführt worden wäre. Ein Austausch durch die Nabelvene wäre zu diesem Zeitpunkt aber schon sehr erschwert.

Sämtliche Kinder mit diesen hohen Bilirubinwerten blieben jedoch unbehandelt und zeigten nach Erreichung des Höchstwertes einen raschen Abfall des Bilirubinspiegels. Eine Behandlung war also retrospektiv unnötig. Um eine unnötige Behandlung der Kinder zu vermeiden, wird man beim Vorliegen solcher Grenzwerte zuwarten wollen, ob sich das Bilirubin weiter erhöht. Damit wird jedoch wiederum die Aussicht verschlechtert, eine Austauschtransfusion noch durch die Nabelvene vornehmen zu können.

Zusammenfassung:

Es wurde die Frage aufgeworfen, ob nicht bei den O/A- bzw. O/B-Konstellationen in der Regel die Bilirubinspiegel gegenüber denen von Kindern aus homospezifischen Graviditäten verändert sind und ob beim Vorliegen relativ hoher Bilirubinspiegel ein langsamer Ansteig erfolgt. Anlaß zu dieser Frage gab die klinische Beobachtung, daß trotz der relativen Häufigkeit der O/A- bzw. O/B-Konstellation in den vergangenen Jahren nicht so viel cerebral geschädigte Kinder festgestellt wurden, als heute Austauschtransfusionen durchgeführt werden. Vom 27.9.1960 bis 30.10.1960 wurden alle reifen A und B Kinder von O Müttern erfaßt. Als Kontrollgruppe dienten gleichzeitig O Kinder von O Müttern. Insgesamt wurden 59 Kinder untersucht. Sofort nach der Geburt wurden Serumbilirubinbestimmungen aus Kapillarblut vorgenommen. Diese Bestimmungen wurden jeweils am 3., 5., 7. und 9. Tag p.p. wiederholt. Eine Differenz im Ausgangsbilirubinwert beider Gruppen konnte nicht festgestellt werden, ebensowenig konnten aus den einzelnen Bilirubinausgangswerten prognostische Schlüsse auf den etwaigen Bilirubinhöchstwert gezogen werden. Auch bei Bilirubinanstieg und Bilirubinabfall konnte keinerlei Unterschied zwischen den Kindern mit O/A- bzw. O/B-Konstellation und den Kindern mit O/O-Konstellation beobachtet werden, insbesondere nicht bei den klinisch interessierenden höheren Bilirubinwerten.

Literaturnachweis

1. Adelmann, Bell u.a.
   J. Amer. med. Assoc. 169, (1959), 825.

2. Allen F.H.jr., Diamond L.K.
   New England J.Med. 275, 659-668 / 705-712 / 761-772, (1957).

3. Copeland H., Vorys W., Ullery J.C.
   Amer. J. Obstetr. 73, 1045-1053, (1957).

4. Czermak H., Wolf H.G.
   Helvet. paediatr. acta Ser. C 9, 476-481, (1954).

5. Gasser C.
   Rev. d'Hématol. 10, 253-254 (1955).

6. Hsia D.Y.Y., Allen F.H.jr., Gellis S.S., Diamond L.K.
   New England J. Med. 247, 668-671, (1952).

7. Hsia D.Y.Y., Allen F.H.jr., Gellis S.S., Diamond L.K.
   J. Pediatrics 42, 277-285, (1953).

8. Hsia D.Y.Y., Gellis S.S.
   J. Pediatrics 13, 503-510, (1954).

9. Hubinot P.O., Cerf J., Calingaert M.
   Bull. soc. roy. Belge, Gynéc. et Obstétr. N.S. 26, 382-401, (1956).

10. Hubinot P.O., Bricoult A., Ghysdael P.
    Amer. J. Obstetr. Gynec. 79, 593-600, (1960).

11. Hummel K., Grohmann E.D.
    Zschr. f. Geburtsh. 140, 205-238, (1954).

12. Johnstone J.M.
J. Clin. Path. 6, 215-218, (1953).
Obstetr. Gynec. Survey 9, 351-352, (1954).

13. Kissmeyer-Nielsen F., Stenderup A., Galatius E., Thomsen J.
Ugeskr. Laeg. 1954, 1803-1809.

14. Leikin S.L., Rheingold J.J., Sites J.G.
Pediatrics. 22, 65-71, (1958).

15. Melone O., Refinetti P., Delascio D., Yahn O., Da Silva C.
Rev. Paalista Med. 48, 266-277, (1956).

16. Mosler W.
Zschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 150, 186-193, (1958).

17. Pierce M., Rigor E.
J. Amer. Women's Assoc. 12, 247-253, (1957).

18. Rosenfield
zitiert aus Mosler

19. Sabin M., Löwenstein L.,
Canad. Med. Assoc. J. 77, 92-97, (1957).

20. Turman Ch. M., Vaugham V.C., Shelly R.M.
Amer. J. Obstetr. 71, 885-890, (1956).

21. Valentine G.H.
Arch. Dis. Childh 33, 185-190, (1958).

22. Vogt und Stehr
Med. Mschr. 10, 154, (1956).

23. Zuelzer, Kaplan
zitiert aus Mosler.

Zum Abschluß der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. H. Reichenmiller, dem Direktor der Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt Stuttgart, meinen verbindlichsten Dank für die Überlassung des Themas und des notwendigen Untersuchungsmaterials sowie für seine wertvollen Ratschläge und das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse aussprechen.

Besonderen Dank schulde ich ferner Herrn Dr. F. Bauer, dem Oberarzt der Landesfrauenklinik Stuttgart, unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit entstand, für die mir bewiesene Geduld und wertvolle Mithilfe.

L e b e n s l a u f

Am 1. Juli 1937 wurde ich als zweiter Sohn des Verwaltungsdirektors Franz Köberle und seiner Ehefrau Antonie, geb. Köberle, in Stuttgart geboren. Nach dem Besuch der Grundschulen in Stuttgart-Vaihingen, Schussenried und Biberach/Riß erfolgte im Herbst 1947 meine Aufnahme an das Eberhard-Ludwigs-Gymnasium in Stuttgart, an dem ich im Frühjahr 1956 die Reifeprüfung ablegte. Im SS 1956 begann ich mit dem Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Dort bestand ich im Herbst 1958 die ärztliche Vorprüfung. Nach zwei in Freiburg i.Br. absolvierten klinischen Semestern, setzte ich mein Studium in Tübingen weiter fort und legte dort am 14.12.1961 das Staatsexamen ab.